

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-123116

⑬ Int. Cl.

A 61 K 31/435
9/06
9/08
47/00

識別記号

ABE
ABM
ABL
ABF

庁内整理番号

7252-4C
6742-4C
6742-4C
G-6742-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)6月4日

// C 07 D 491/052

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 水性液剤

⑯ 特 願 昭61-193834

⑰ 出 願 昭61(1986)8月18日

優先権主張

⑱ 昭60(1985)8月19日 ⑲ 日本 (J P) ⑳ 特願 昭60-182383

⑳ 発 明 者 清水 久 義
㉑ 発 明 者 大 志 摩 三 秋
㉒ 発 明 者 寺 山 日 出 男
㉓ 出 願 人 武田薬品工業株式会社
㉔ 出 願 人 千寿製薬株式会社
㉕ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

茨木市東太田3丁目6番20号
吹田市山田東1丁目31番A-302号
伊丹市春日丘2丁目136番地の3
大阪市東区道修町2丁目27番地
大阪市東区平野町3丁目6番地の1

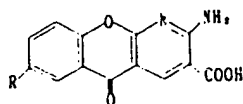
明 細 書

1. 発明の名称

水性液剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



[式中、Rは炭素数1ないし6のアルキルを示す]
で表される化合物(A)と、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリンおよびカフェインよりなる群から選ばれた少なくとも1種の溶解補助剤とを含有してなる水性液剤。

(2) 水性液剤が点鼻用である特許請求の範囲第1項記載の水性液剤。

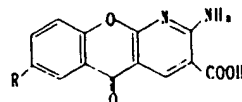
(3) 水性液剤が点眼用である特許請求の範囲第1項記載の水性液剤。

(4) ホウ酸をさらに含有してなる特許請求の範囲第3項記載の水性液剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、一般式



[式中、Rは炭素数1ないし6のアルキルを示す]
で表される化合物(A)と、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリンおよびカフェインよりなる群から選ばれた少なくとも1種の溶解補助剤とを含有してなる水性液剤に関するものである。

従来の技術

前記化合物(A)は、SRS-A生成抑制作用およびSRS-Aに対する拮抗作用を併有し、またIGE関与アレルギーによるヒスタミン遊離を抑制する薬物であり、強力な抗アレルギー作用、抗炎症作用を有することが知られており(特開昭53-111096号公報参照)、その強力な抗アレルギー作用、抗炎症作用に着目し、点鼻薬または点眼薬あるいは経口薬への適用が期待されている。

発明が解決しようとする問題点

この薬物を、たとえば点鼻液や点眼液などの液剤として局所投与する場合、一般にその濃度は1～10 mg/mlが必要とされる。

しかし、化合物(A)は水に対する溶解度が極めて低く、例えば、化合物(A)のうちRがイソプロピルである化合物(a)は25℃では0.01 mg/ml程度の溶解度を示すに過ぎないため、液剤の調製は極めて困難であった。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、前記問題点を解決するために化合物(A)を含有する液剤について鋭意検討した結果、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリンあるいはカフェインが化合物(A)の溶解性を著しく改善することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、化合物(A)と、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリンおよびカフェインよりなる群から選ばれた少なくとも1種の溶解補助剤とを含有してなる水性液剤である。

本発明によって、得られる液剤としては点鼻剤、

または0.5～1.5(W/V)%であるが、特に点眼剤としては1～10(W/V)%が好ましい。

本発明において用いられるシクロデキストリンは、 α -体、 β -体、 γ -体のいずれを用いてもよい。

シクロデキストリンの添加量は、通常0.2～5(W/V)%、好ましくは0.5～2(W/V)%である。

本発明において用いられるカフェインの添加量は、通常0.1～2(W/V)%、好ましくは0.2～1(W/V)%である。

本発明の水性液剤には、通常水性液剤に用いられる添加剤、例えばpH調整用の緩衝剤(リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤等)、等張化剤(ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルコース、塩化ナトリウム等)防腐殺菌剤(パラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、パラクロルメタキシノール、クロルクレゾール、フェニチルアルコール、ソル

点眼剤、塗布剤、吸入剤、内服剤、注射剤などがあげられる。

上記化合物(A)の水に対する溶解性を向上するために配合される溶解補助剤としては、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリンおよびカフェインよりなる群から選ばれた少なくとも1種が用いられる。これらの中では特にポリビニルピロリドンの溶解性向上効果が大きく、しかもポリビニルピロリドンは水に溶解させた後の安定化効果が特に大きい。

水に上記化合物(A)および上記溶解補助剤を溶解することにより水性液剤が得られるが、水性液剤全体に対する化合物(A)の含有量は、0.05～2(W/V)%、好ましくは、0.1～1(W/V)%である。

本発明において使用されるポリビニルピロリドンは、平均分子量が約25000～約120000、好ましくは約40000のものがあげられる。

本発明において用いられるポリビニルピロリドンの添加量は、通常0.2～20(W/V)%、好

ましくは0.5～1.5(W/V)%であるが、特に点眼剤としては1～10(W/V)%が好ましい。

本発明の水性液剤は、化合物(A)の安定性を考慮するとpH5～8において用いられる。

本発明の液剤のうち、点鼻液および点眼液についてさらに説明する。これら製剤は冷所でも薬物が十分に溶解していることが要求されるが、化合物(A)は水に対する溶解度が極めて低く、例えば化合物(A)のうちRがイソプロピルである化合物(a)は、冷所(5℃)で、pH7.5で0.3 mg/mlしか溶解しない。

鼻や眼などの特に刺激に敏感な局所の投与には、中性～アルカリ性の領域(pH7.2～7.8)が好ましい。しかし、その領域での化合物(a)の溶

解量は1.1mg/ml程度であるが、本発明の液剤には化合物(a)を3mg/ml以上溶解させることができる。また、化合物(A)は点鼻液や点眼液として好ましいpH、例えばpH7.5の水溶液中で分解し、不安定であるが、特にポリビニルピロリドンはその安定化について優れた作用を有している。

さらに本発明の点鼻液や点眼液においては、緩衝剤としてホウ酸を使用すると、他の緩衝剤、例えばリン酸を使用する場合に比し、低刺激性の液剤を得ることができ、ホウ酸の添加量は0.2~4(W/V)%, 好ましくは0.5~2(W/V)%である。

水性液剤の製造法は、液剤の種類によって異なるが、各液剤についての自公知の手段を採用できる。例えば、点鼻剤、点眼剤は精製水を加熱し、防腐殺菌剤を溶解した後、溶解補助剤を加え、必要により緩衝剤、等張剤、キレート剤、粘潤剤など、および化合物(A)を順次加えて完全に溶解させることにより製造することができる。

実施例

これらのうち、Tween 80、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、尿素、L-グルタミン酸ナトリウムは溶解性向上効果が乏しく、ニコチン酸アミド、イソニアジドは多少の効果が認められるにとどまった。これに対し、ポリビニルピロリドン(平均分子量40000)、 β -シクロデキストリン、カフェインはすぐれた溶解性向上効果が認められた。

なお、溶解度の測定は、一定量のリン酸緩衝液中に加重の化合物(a)を添加し、十分に攪拌後、水酸化ナトリウムで所定のpHに調整し、室温(25℃)に48時間放置後、0.45 μ mのメンブランフィルターにて濾過し、濾液中にある化合物(a)濃度を高速液体クロマトグラフで測定した。その結果を第1表に示す。

以下に実験例および実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明する。

実験例1

溶解性試験

化合物(a)(2-アミノ-7-イソプロピル-5-オキソ-5-[H]-ベンゾピラノ-[2,3b]-ピリジン-3-カルボキシリクアシッド)の溶解性を向上させるために、本発明の溶解補助剤および比較のために通常使用されている各種溶解補助剤を用いて溶解性試験を行った。

本発明の溶解補助剤としてはポリビニルピロリドン(平均分子量40000)、 β -シクロデキストリンおよびカフェインを用い、通常の溶解補助剤としては非イオン界面活性剤(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等)、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、尿素、L-グルタミン酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、イソニアジドを用いた。

これらのうち、Tween 80、安息香酸ナトリウ

第1表

溶解補助剤	添加量 mg/ml	化合物(a)の溶解度 ^a			
		pH6.0	pH6.5	pH7.0	pH7.5
コントロール	—	0.02	0.08	0.33	1.05
Tween80 [®]	10	0.08	0.47	—	1.18
安息香酸ナトリウム	20	0.04	0.29	0.42	1.06
ニコチン酸アミド	10	—	0.82	1.21	1.53
イソニアジド	10	—	0.85	1.32	1.56
カフェイン	5	0.66	1.50	3.72	7.44
カフェイン	10	1.65	2.67	7.05	9.21
β -シクロデキストリン	10	0.72	1.40	2.30	4.39
ポリビニルピロリドン (平均分子量40000)	10	0.12	0.42	1.06	3.15
ポリビニルピロリドン (平均分子量40000)	50	0.32	1.23	3.23	10.36
ポリビニルピロリドン (平均分子量40000)	100	1.59	4.63	10.04	18.46

^a 化合物(a)の溶解度の単位は、mg/ml

[®] ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート

実験例2

安定性試験

化合物(a)の安定性を次のようにして試験した。

まず比較のために、化合物(a)のみの安定性を調べた。

リン酸緩衝液に化合物(a)を100mgまたは250mg加えて溶解し、水酸化ナトリウム液を添加してpH7.5±0.1に調整した後、精製水を加えて全量を100mlとした。ただし、2.5mg/mlの濃度は40℃で完全に溶かした。得られた薬液をガラス瓶に充填し、60℃に保存して安定性を評価した。

その結果を第2表に示す。

第2表

化合物(a)含有量	1.0mg/ml	2.5mg/ml
60℃ 1週間後	99.2%	92.1%
60℃ 2週間後	97.2%	80.5%
60℃ 4週間後	85.4%	66.8%

(注) データは残存率(%)

次に化合物(a)に本発明における溶解補助剤を添

実験例3

眼刺激性試験

眼刺激性試験を実施するため、まずその判定基準の設定を次のようにして行った。

すなわち、以下の処方例1、2、3および4を健康男子10名に点眼し、眼刺激の程度を比較して設定した。

処方例1

塩化ナトリウム620mgをpH7.4の0.04Mリン酸緩衝液100mlに溶解し、濾過滅菌して点眼薬とした。

処方例2

塩化ナトリウム660mgをpH6.5の0.04Mリン酸緩衝液100mlに溶解し、濾過滅菌して点眼薬とした。

処方例3

塩化ナトリウム680mgをpH5.5の0.04Mリン酸緩衝液100mlに溶解し、濾過滅菌して点眼薬とした。

処方例4

加した場合の安定性向上効果を調べた。

第3表に示す化合物(a)の濃度をそれぞれ採取し、この系に一定量の溶解補助剤を添加し、上記と同様に操作し(pH7.5±0.1)、安定性を調べた。

その結果を第3表に示す。

第3表

化合物(a)配合量	1.0mg/ml	2.5mg/ml	5.0mg/ml	10.0mg/ml
溶解補助剤配合量				
PVP (平均分子量40000)	20mg/ml	50mg/ml	10mg/ml	50mg/ml
カフェイン	—	—	10mg/ml	—
β-CD	—	—	—	10mg/ml
60℃ 1週間後	99.5%	98.9%	98.9%	98.7%
60℃ 2週間後	99.2%	99.5%	99.5%	100.1%
60℃ 4週間後	98.4%	99.1%	98.1%	98.3%
60℃ 8週間後	98.1%	97.0%	98.2%	97.3%

(注) データは残存率

PVPは、ポリビニルピロリドン

β-CDは、β-シクロデキストリン

塩化ナトリウム680mgをpH4.5の0.04Mリン酸緩衝液100mlに溶解し、濾過滅菌して点眼薬とした。

以上の結果を第4表に示す。

第4表

ヒト	処方例1	処方例2	処方例3	処方例4
1	—	+1	+2	+4
2	—	+1	+3	+4
3	—	+1	+2	+3
4	+1	+2	+3	+4
5	—	+1	+2	+2
6	+1	+2	+3	+4
7	—	+1	+3	+3
8	—	+1	+2	+4
9	—	+1	+2	+4
10	+1	+1	+3	+4

上記第4表の結果より、刺激性の判定基準を下記のように設定した。

— 刺激、不快感なし 点数 0
(処方例1を点眼)

+ 1	少し刺激を感じる (処方例 2 を点眼)	点眼 1
+ 2 ~ + 3	刺激がある (処方例 3 を点眼)	点眼 2 ~ 3
+ 4	強い刺激を感じる (処方例 4 を点眼)	点眼 4

この判定基準に基づき、以下の点眼薬処方例1、2、3および比較処方例を健康男子10名に点眼し、眼刺激性の程度を比較した。

点眼药地方例：

配合処方

化合物(a)	2.5 g
ホウ酸	16 g
ホウ砂	7 g
ポリビニルピロリドン	
(平均分子量40000)	20 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
滅菌精製水を加えて全量で	1.0 g

0.00) 2.0 gを加えて溶解した。冷後水酸化ナトリウム 0.48 gでpHを7.5に調整した後、滅菌精製水を加えて1.0 lとし、0.22 μ mメンブランフィルターにて濾過滅菌後、所定の容器に充填し、点眼薬とした。このものは安定性がすぐれていた。

比较处方例

ポリビニルピロリドン(平均分子量40000)の配合を省略したほかは点線減処方例3と同様にして点線減を調整した。

本処方は室温に放置すると遊溶性の化合物(a)が析出するため、調製後すみやかに使用した。

以上の結果を第5表に示す。

(以 下 余 自)

四製法

減圧精製水 800 ㎖ を加熱し、パラオキシ安息
酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルを溶解
した後、ホウ酸、ホウ砂、ポリビニルピロリドン
(平均分子量 40000) および化合物(a)を順次
加えて溶解し、冷後減圧精製水を加えて 1.0 ℓ
とし、0.22 μm メンブランフィルターにて濾過
後、所定の容器に充填し、点眼薬とした。

このものは安定性がすぐれていた。

点眼药地方例 2

ポリビニルピロリドン(平均分子量40000)
20gに代えて β -シクロデキストリン10gを使用したほかは点眼薬処方例1と同様にして点眼薬を調製した。

点眼药处方例 3

減圧精製水 800 ㎖を加熱し、パラオキシ安息
香酸メチル 0.26g、パラオキシ安息香酸プロ
ピル 0.14gを溶解した後、化合物(a) 2.5g、
リン酸二ナトリウム 4.0g、塩化ナトリウム 8.
5gおよびポリビニルピロリドン(平均分子量 40

卅 五 六

ヒト	点眼薬処方例			比較
	1	2	3	処方例
1	2	0	2	3
2	0	1	1	1
3	0	0	1	2
4	0	0	0	2
5	1	1	2	2
6	1	2	1	4
7	0	0	0	0
8	0	2	3	3
9	0	1	1	3
10	1	1	1	2
平均	0.5	0.8	1.2	2.2

上表からも、比較標準例に比し各点眼薬処方例は眼刺激性が小さいこと、特にホウ酸を配合した点眼薬処方例 1 および 2 は眼刺激性低減効果が大きいことがわかる。

なお、上述の点眼薬処方例 1、2 および後述の

実施例3, 4においてはホウ酸と共にホウ砂を用いているが、これらの点鼻薬処方例においては、ホウ酸は緩衝性低減剤として作用すると共に、ホウ砂と共にpH調整用の緩衝剤としても作用している。

実施例1 (点鼻薬)

配合処方

化合物(a)	10 g
リン酸二ナトリウム	10 g
リン酸一ナトリウム	1.7 g
ポリビニルピロリドン (平均分子量25000)	50 g
β -シクロデキストリン	10 g
濃グリセリン	0.3 g
水酸化ナトリウム	1.7 g
パラオキシ安息香酸メチル	2.0 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.5 g
ベンジルアルコール	3.0 g
精製水を加えて全量で	1.0 l
塩化ナトリウム	0.3 g
水酸化ナトリウム	1.0 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.35 g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.1 g
精製水を加えて全量で	1.0 l

調製法

精製水800mlを加熱し、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルを溶解した後、リン酸二ナトリウム、リン酸一ナトリウム、ポリビニルピロリドン(平均分子量40000)、カフェイン、塩化ナトリウムを順次加えて溶解し、ついで化合物(a)を加えて溶解した。冷後水酸化ナトリウムでpHを6.5に調整した後、精製水を加えて1.0lとし、0.45 μ mメンブランフィルターにて濾過後、所定の容器に充填し、点鼻薬用液剤とした。

実施例3 (点鼻薬)

配合処方

化合物(a)	2.5 g
リン酸一ナトリウム	1.7 g

調製法

精製水800mlを加熱し、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルを溶解した後、リン酸二ナトリウム、リン酸一ナトリウム、ポリビニルピロリドン(平均分子量25000)、 β -シクロデキストリン、濃グリセリンを順次加えて溶解し、ついで化合物(a)を加えて溶解した。冷後ベンジルアルコール(防腐殺菌剤)を加えて溶解し、水酸化ナトリウムでpHを7.5に調整した後、精製水を加えて1.0lとし、0.45 μ mメンブランフィルターにて濾過後、所定の容器に充填し、点鼻薬用液剤とした。

実施例2 (点鼻薬)

配合処方

化合物(a)	2.5 g
リン酸二ナトリウム	10 g
リン酸一ナトリウム	3 g
ポリビニルピロリドン (平均分子量40000)	10 g
カフェイン	10 g
リン酸二ナトリウム	10 g
水酸化ナトリウム	0.6 g
ポリビニルピロリドン (平均分子量25000)	50 g
濃グリセリン	10 g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.1 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.35 g
ベンジルアルコール	3 g
精製水を加えて全量で	1.0 l

調製法

精製水800mlを加熱し、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピルを加えて溶解した後、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、ポリビニルピロリドン、濃グリセリンを順次加えて溶解し、ついで化合物(a)を加えて溶解した。冷後ベンジルアルコール及び水酸化ナトリウムを加えpHを7.5に調整した後、精製水を加えて1.0lとし、0.45 μ mメンブランフィルターにて濾過後、所定の容器に充填し、点鼻薬用液剤とした。

実施例4 (点鼻薬)

配合処方

化合物(a)	2.5 g
リン酸一ナトリウム	1.7 g
リン酸二ナトリウム	10 g
水酸化ナトリウム	0.6 g
カフェイン	10 g
濃グリセリン	5 g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.1 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.35 g
精製水を加えて全量で	1.0 g

調製法

精製水800mlを加熱し、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピルを加えて溶解した後、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、カフェニン、濃グリセリンを順次加えて溶解し、ついで化合物(a)を加えて溶解した。冷後水酸化ナトリウムでpHを7.7に調整した後、精製水を加えて1.0gとし、0.45μmメンブランフィルターにて濾過後、所定の容器に充填し、点鼻薬

とし、冷後滅菌精製水を加えて1.0gとし、0.22μmメンブランフィルターにて濾過滅菌後、所定の容器に充填し、点眼薬用液剤とした。

(pH 7.5)

実施例6 (点眼薬)

配合処方

化合物(a)	1 g
ホウ酸	16 g
ホウ砂	7 g
β-シクロデキストリン	10 g
チメロサル	0.01g
滅菌精製水を加えて全量で	1.0 g

調製法

滅菌精製水800mlを加熱し、ホウ酸、ホウ砂、β-シクロデキストリンおよび化合物(a)を順次加えて溶解し、冷後チメロサルを添加溶解後、滅菌精製水を加えて1.0gとし、0.22μmメンブランフィルターにて濾過滅菌後、所定の容器に充填し、点眼薬用液剤とした。(pH約7.5)

用液剤とした。

実施例5 (点眼薬)

配合処方

化合物(a)	5 g
ホウ酸	16 g
ホウ砂	10 g
ポリビニルピロリドン (平均分子量40000)	20 g
カフェイン	2 g
ポリエチレングリコール (平均分子量4000)	5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14g
滅菌精製水を加えて全量で	1.0 g

調製法

滅菌精製水800mlを加熱し、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルを溶解した後、ホウ酸、ホウ砂、ポリビニルピロリドン(平均分子量40000)、カフェイン、ポリエチレングリコールおよび化合物(a)を順次加えて溶

実施例7 (吸入剤)

化合物(a)	5 g
カフェイン	5 g
ポリビニルピロリドン (平均分子量25000)	20 g
ポリエチレングリコール (平均分子量1000)	2 g
リン酸二ナトリウム	6 g
クエン酸	0.8 g
パラオキシ安息香酸メチル	2.0 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.5 g
精製水を加えて全量で	1000 ml

調製法

精製水800mlを加熱し、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルを溶解した後、リン酸二ナトリウム、クエン酸、ポリビニルピロリドン(平均分子量25000)、ポリエチレングリコール(平均分子量1000)及び化合物(a)を加えて溶解し、精製水を加えて全量1000mlとした。

その後、0.22 μ メンブランフィルターで通過し容器に充填し吸入剤とした(pH約7.0)。

実施例8(塗布剤)

化合物(a)	10 g
ポリビニルピロリドン (平均分子量40000)	50 g
β -シクロデキストリン	10 g
カルボキシビニルポリマー (平均分子量200万~300万)	0.5 g
ホウ酸	16 g
ホウ砂	10 g
水酸化ナトリウム	0.2 g
チメロサール	0.02g
精製水を加えて全量	1000 g

製造法

精製水200gにホウ酸、ホウ砂、水酸化ナトリウム、チメロサールを溶かす。[溶液(1)] 精製水600gにポリビニルピロリドン(平均分子量10000)、 β -シクロデキストリン及びカル

ボキシビニルポリマー(平均分子量200万~300万)を均一に分散溶解した。[溶液(2)] 溶液(2)に、溶液(1)を徐々に添加、透明なゲルを製す。

このゲルに投拌しながら化合物(a)を徐々に添加溶解させゲル軟膏とした(pH7.3)。

発明の効果

本発明の水性液剤においては、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリンおよびカフェインよりなる群から選ばれた少なくとも1種の溶解補助剤の共存により、本発明における化合物(A)の水に対する溶解度を高めてその濃度を治療効果が期待できる濃度に上げることができ、しかも所望の安定性を付与することができる。従って、上記化合物(A)の有するすぐれた抗アレルギー作用、抗炎症作用を十分に発揮させることができる。

また、上記成分(A)および溶解補助剤のほかにさらにホウ酸を含有させるときは、眼に対する刺激性を一段と低減することができる。